ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS

Année 1886 **N° 1**

ÉTUDE

DES

ÉCORCES DE COTO

(MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE PHARMACIEN DE 2e CLASSE

Présentée et soutenue le samedi 20 mars

PAR

Jean-François-Joseph LABORDE

Né à Beaumont-de-Lomagne (Tarn-et-Garonne)

le 7 mai 1846.

JURY MM. AD. CHATIN, *président.*
G. PLANCHON, *professeur.*
R. GÉRARD, *agrégé.*

PARIS
IMPRIMERIE DES ÉCOLES
HENRI JOUVE
23, rue Racine, 23
1886



ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
Année 1886 N° 1

ÉTUDE
DES
ÉCORCES DE COTO
(MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE)

THÈSE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE PHARMACIEN DE 2e CLASSE
Présentée et soutenue le samedi 20 mars

PAR

Jean-François-Joseph LABORDE
Né à Beaumont-de-Lomagne (Tarn-et-Garonne)
le 7 mai 1846.

JURY { MM. AD. CHATIN, *président*.
G. PLANCHON, *professeur*.
R. GERARD, *agrégé*.

PARIS
IMPRIMERIE DES ÉCOLES
HENRI JOUVE
23, rue Racine, 23
1886

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE PARIS.

ADMINISTRATION

MM. A. CHATIN, Directeur, Membre de l'Institut, O ✻, I.
A. MILNE-EDWARDS, O ✻, I, Assesseur.
E. MADOULÉ, Secrétaire, A.

PROFESSEURS..

MM. CHATIN, O ✻, I........	Botanique.
MILNE-EDWARDS, O ✻, I.	Zoologie.
PLANCHON, ✻, I.....	Histoire naturelle des médicaments.
BOUIS, ✻ I............	Toxicologie.
RICHE, ✻, I...........	Chimie inorganiq.
JUNGFLEISCH, ✻, I....	Chimie minérale.
LE ROUX ✻, I........	Physique.
BOURGOIN, ✻, I.......	Pharmacie galéniq.
MARCHAND, I.........	Cryptogamie.
BOUCHARDAT, A......	Hydrol. et minéral.
PRUNIER, A...........	Pharmacie chimiq.
VILLIERS-MORIAMÉ.......	Chimie analytique. (Cours complém.).

Professeur honoraire : M. BERTHELOT, C ✻, I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BEAUREGARD, A.
CHASTAING, A.
QUESNEVILLE, A.

MM. MOISSAN, A.
GÉRARD, A.

MAITRES DE CONFÉRENCES ET CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. LÉIDIÉ : 1re année...... Chimie.
LEXTRAIT : 2e année.... Chimie.
HÉRAIL : } 3e année. } Micrographie.
BOURBOUZE, ✻, A : } 3e année. } Physique.

Bibliothécaire : M. DORVEAUX.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MON PÈRE

MON PREMIER MAÎTRE EN PHARMACIE

A MA TANTE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. AD. CHATIN

Membre de l'Institut
Directeur de l'École supérieure de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage respectueux.

A M. G. PLANCHON

Professeur à l'École supérieure de Pharmacie
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A M. R. GÉRARD

Professeur-agrégé à l'École supérieure de Pharmacie

Profonde sympathie.

ÉTUDE

DES

ÉCORCES DE COTO

(MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE)



INTRODUCTION

Parmi les nouveaux et nombreux produits dont la matière médicale s'est enrichie dans ces derniers temps, notre attention a été attirée par l'écorce de *Coto*, dont il est souvent question dans les Revues de journaux étrangers et qui semble destinée à rendre des services assez importants à la médecine et à la pharmacie.

Ce produit, originaire de la Bolivie, a été étudié surtout en Allemagne ; il a soulevé beaucoup de controverses au sujet de son origine botanique, et particulièrement au point de vue de la détermination de la famille à laquelle appartient la plante qui le fournit.

L'impossibilité matérielle de nous procurer, pour le moment du moins, la plante fraîche ou bien des feuilles, des fleurs ou des fruits, ne nous a pas permis de rendre notre travail aussi complet que nous l'eussions désiré ; mais nous espérons que nos juges voudront bien l'accep-

ter tel qu'il est, et qu'ils tiendront le plus grand compte de notre bonne volonté, en lui faisant un accueil favorable.

Nous nous réservons d'ailleurs de compléter plus tard cette étude, si nous pouvons arriver à surmonter la difficulté dont nous venons de parler.

Ce travail est divisé en trois parties : la première partie est spécialement consacrée à la matière médicale proprement dite, c'est-à-dire à la description des caractères extérieurs et anatomiques des diverses espèces d'écorces de *Coto* que l'on rencontre dans le commerce.

Cette étude anatomique sera faite comparativement à celle des autres écorces dont on a rapproché les écorces de *Coto* : il était, en effet, permis de penser, à cause de l'incertitude qui régnait sur la question, qu'il y aurait avantage à appliquer ici les notions si justes et si fécondes en résultats que notre honorable et savant directeur M. Chatin a exposées dans une série de mémoires (1), par lesquels il a montré combien était grande l'importance des caractères anatomiques pour la classification des plantes.

Pour entrer dans cet ordre d'idées, il nous suffisait d'ailleurs de nous inspirer de l'enseignement de notre maître, M. le professeur Planchon, qui a le premier fait l'application de l'anatomie à la matière médicale et montré tous les avantages qu'on pouvait en retirer ; car en effet, si les caractères objectifs manquent de fixité et de constance, les caractères anatomiques, au contraire, sont persistants et immuables.

(1) A. Chatin. *Anatomie comparée des végétaux*. 1856-1865.

Les résultats remarquables obtenus dans la voie que nous venons d'indiquer, nous permettaient de croire, que, par cette étude d'anatomie comparative, nous pourrions assigner au *Coto* une place beaucoup plus précise que toutes celles qui lui avaient été données jusqu'ici par nos devanciers.

Dans la deuxième partie, nous donnerons un résumé succinct de l'étude chimique des principes actifs contenus dans ces écorces.

La troisième partie sera réservée à l'étude pharmacologique de l'écorce de *Coto* et à l'exposé des diverses préparations officinales que l'on a indiquées jusqu'à ce jour, en y joignant celles que nous croyons devoir proposer à nouveau.

Nous terminerons par quelques considérations sur l'emploi qui a été fait en thérapeutique des divers produits du *Coto*, et sur son action physiologique.



PREMIÈRE PARTIE

I. — ECORCES DE COTO

L'écorce de *Coto* fut importée pour la première fois de Bolivie (*Amérique du Sud*) en Europe, dans le courant de l'année 1873, sous le nom de *China-Coto* ; cette dénomination est impropre, car on ne trouve dans les écorces de *Coto* que certains points de ressemblance avec les écorces de Quinquinas.

Un an plus tard environ, M. le professeur Wittstein reçut la même écorce d'une maison de commerce de Hambourg, qui l'informait en même temps, qu'elle avait été récoltée à l'intérieur même de la Bolivie, dans la région connue sous le nom de ***Missiones***, où l'on récolte aussi l'écorce de Quinquina. Quelques auteurs l'ont citée comme venant du Brésil ; mais les renseignements que nous avons pris à ce sujet nous font supposer que c'est là une erreur qui doit être attribuée à l'existence d'une Rubiacée, appelée ***Palicurea densiflora*** (Martins) et dont l'écorce est désignée, dans ce pays-là, sous le nom de *Coto-Coto*.

L'écorce de *Coto*, dans son lieu d'origine, est employée en poudre et en teinture dans les diarrhées et les sueurs des phthisiques ; son alcaloïde a même été employé au Japon, à Yocohama, en 1877, par le professeur Baëltz, pour combattre le choléra.

Il existe dans le commerce deux espèces d'écorces de *Coto*; l'une, que nous désignerons, d'après quelques auteurs, sous le nom de *Coto-verum*, et l'autre sous le nom de *Paracoto*; c'est même cette dernière sorte que l'on rencontre le plus fréquemment.

Nous avons essayé de distinguer ces deux sortes l'une de l'autre, en nous appuyant sur les caractères extérieurs et surtout sur la structure anatomique; cette distinction n'avait pas encore été faite, et cependant, elle a une grande importance, car l'action spécifique du *Paracoto* est beaucoup plus faible que celle du *Coto-verum*, malgré l'analogie de ces deux écorces.

1° Écorce de coto-verum

Description. — L'écorce de *Coto-verum* se présente en morceaux irréguliers, plats ou légèrement incurvés, mesurant de 7 à 14 millimètres d'épaisseur, et dont la largeur peut atteindre 50 ou 60 millimètres; la surface extérieure est d'un gris-rougeâtre et présente une assez grande dureté. Elle est assez profondément crevassée dans le sens longitudinal, et présente quelques fissures transversales moins profondes, qui s'étendent parfois sur toute la largeur des écorces ; cette surface est en outre parsemée d'un certain nombre de taches blanchâtres très apparentes.

Cette partie externe se détache facilement et laisse à nu l'écorce moyenne, qui offre alors une couleur d'un rouge-brun plus foncé et qui est striée longitudinalement; on trouve même assez souvent, dans le commerce, cette

écorce complètement privée à dessein de ses couches corticales extérieures, opération qui a pour but de donner une plus belle apparence aux grosses écorces. Sa densité est assez grande; son odeur aromatico-résineuse est agréable et rappelle celle du camphre, du cajeput et surtout du gingembre, souvent aussi celle de la cannelle. La saveur est pénétrante et chaude, se rapprochant assez de celle du poivre; elle n'est ni amère, ni mucilagineuse, ni astringente; sa cassure est absolument fibreuse, sauf dans les couches les plus extérieures.

Une section grossière, faite avec un instrument tranchant, laisse apercevoir distinctement, un grand nombre de ponctuations jaunâtres, disséminées au milieu d'un tissu rouge-brun.

L'examen microscopique nous fera connaître à quelles particularités de structure correspond cet aspect.

Structure anatomique. — Examinée au microscope, la section transversale de l'écorce de *Coto* nous présente :

1° Une couche assez épaisse de suber (fig. 1, *s.*) formée d'un grand nombre d'assises de cellules rectangulaires, aplaties dans le sens tangentiel et disposées en files radiales et en couches concentriques ;

2° Une rangée de cellules sclérenchymateuses, à parois épaisses et à cavité rétrécie (fig. 1, *c. s.*). Ces cellules, ainsi que celles du liber, sont d'un jaune d'or très marqué; elles sont, en général, allongées dans le sens du rayon et leurs parois ne présentent pas de canalicules rayonnants;

3° Une écorce moyenne ou mésoderme (fig. 1, *ec.*), constituée par un parenchyme à cellules polyédriques

allongées tangentiellement. Dans l'épaisseur de cette couche et dans la région externe, on observe un très grand nombre de cellules pierreuses (fig. 1, *scl.*), généralement assez rapprochées les unes des autres, pour former une zone presque continue un peu au-dessous du suber. Ces cellules pierreuses ont des parois très épaissies et une cavité beaucoup plus petite que celle des cellules sclérenchymateuses décrites plus haut. Dans la partie la plus interne du mésoderme, les cellules pierreuses s'isolent et se disséminent autour des premiers groupes de fibres libériennes ;

4° Une couche libérienne très développée, qui est surtout caractérisée par la structure de son parenchyme, l'abondance et la dimension des faisceaux fibreux.

Le parenchyme libérien (fig. 1, *pl.*) est constitué par de petites cellules polyédriques, au milieu desquelles on rencontre un assez grand nombre de cellules plus grandes et légèrement arrondies, qui représentent des cellules à mucilage et à essence, semblables à celles que l'on rencontre presque toujours dans les écorces des Laurinées.

En beaucoup d'endroits, le parenchyme fondamental prend, sur une certaine étendue, une épaisseur assez forte, une couleur brun-foncé, et forme des lignes ou des stries colorées et irrégulières se dirigeant généralement dans le sens tangentiel et envoyant des prolongements dans des directions plus ou moins obliques : c'est ce que l'on a désigné sous le nom de parenchyme corné (fig. 1, *p. c.*).

Les fibres, très épaisses et fortement serrées les unes contre les autres, forment des faisceaux nombreux et volumineux qui sont arrondis ou ovoïdes (fig. 1, *f. lb*).

La couche libérienne est régulièrement sillonnée par des rayons médullaires (fig. 1, *rm*), composés d'une seule file de cellules. M. Hartz a constaté que les membranes de toutes les cellules, à l'exception de celles du parenchyme et du liber, sont bleuies par le chlorure de zinc iodé, ainsi que par l'action successive de l'iode et l'acide sulfurique; elles sont donc formées de cellulose pure.

Les deux portions de l'écorce contiennent dans leurs cellules parenchymateuses non épaissies, de petites quantités d'un tannin, dont la couleur tire sur le vert de fer, et qui, primitivement, ne pouvait se trouver qu'à l'état de dissolution; il y a aussi de l'amidon en petite quantité dans presque toutes les cellules parenchymateuses, et indépendamment de cet amidon, M. Hartz (1) a encore trouvé, dans les cellules de même nature, de grandes gouttes remplissant souvent la cellule tout entière, ou bien encore des grains ressemblant à du suif, d'une substance incolore ou faiblement colorée en jaune, qui était extractible par l'éther, paraissait visqueuse après l'évaporation de l'éther et se solidifiait souvent en aiguilles incolores en prenant l'aspect du camphre et en répandant l'odeur pénétrante de ce corps.

Les parcelles enfermées dans les cellules et désignées sous le nom de globules de graisse, présentent souvent des couches concentriques et à l'intérieur un noyau.

(1). *Archiv. für Pharmacie*, 3e série, t. VII, page 214, 1875.

2° Écorce de paracoto

Description. — Cette écorce ne provient pas, comme la précédente, de la contrée de Bolivie appelée *Missiones;* elle serait, au contraire, exclusivement récoltée sur les rives du fleuve Mapiri. Elle se présente dans le commerce en fragments irréguliers, mesurant 15 à 20 centimètres de longueur, 5 à 6 centimètres de largeur et environ 10 à 15 millimètres d'épaisseur ; sa surface extérieure, d'un gris moins foncé et légèrement fongueuse, se laisse entamer par l'ongle. Elle est plus ou moins verruqueuse et on y observe des fissures longitudinales, plus profondes, en général, que dans l'écorce du *Coto-verum ;* on n'y aperçoit pas non plus les larges taches blanches, souvent si apparentes dans cette dernière. Elle possède une odeur de muscade assez prononcée et sa saveur est légèrement brûlante ; la surface interne est grossière et striée par de grosses fibres longitudinales. La cassure de cette écorce est grenue, sa section transversale offre une coloration brune ; un peu au-dessous du suber, on aperçoit des raies blanches semblant parallèles et légèrement ondulées ; dans la couche interne ou dans le reste de l'épaisseur, on voit des ponctuations blanches, disséminées sans régularité.

Structure anatomique. — Examinée au microscope, cette écorce présente de dehors en dedans :

1° Un périderme (fig. 2, *p.*), formé de cellules irrégulières à parois assez épaisses et incrustées de matières

colorantes brunes : il manque dans quelques préparations ;

2° Un suber très développé (fig. 2, *s.*), composé d'une trentaine de rangées de cellules tabulaires, régulièrement superposées ;

3° Un parenchyme cortical secondaire (fig. 2, *p. cor.*) constitué par des cellules irrégulières, le plus souvent disposées en files radiales. Dans l'épaisseur de cette zone, on observe des groupes sclérenchymateux, qui sont généralement allongés dans la direction tangentielle et formés d'une seule rangée de cellules pierreuses, à parois épaisses, jaunes et radiées et toujours allongées radialement. Ce sont ces mêmes cellules qui se présentent sur la section transversale de l'écorce, sous la forme de raies blanches et que nous avons signalées dans la description extérieure de l'écorce.

Indépendamment de ces cellules, on observe aussi dans la partie corticale, un certain nombre d'autres cellules à parois moyennement épaisses et à cavité assez large (fig. 2 *c. s.*) ; ces cellules sont tantôt isolées, tantôt réunies en petits groupes, mais elles ne forment jamais une zone continue comme dans l'écorce du *Coto-verum* ; en outre, elles ne sont pas toujours placées immédiatement au dessous du suber, comme dans cette dernière. A mesure qu'on s'éloigne de la périphérie, les groupes sclérenchymateux perdent leur régularité et leur orientation tangentielle.

La couche libérienne est très développée ; elle est constituée par un parenchyme composé de cellules disposées en files sensiblement radiales (fig, 2, *p. l.*). Au milieu de

ces cellules, on observe des glandes oléifères unicellulaires, un peu plus larges que les voisines ; mais, dans tous les cas, ce liber n'offre plus le même aspect caractéristique de celui de l'écorce de *Coto-verum*, où les cellules sont longues, très petites, et les glandes oléifères très nombreuses et très développées.

Dans l'épaisseur de cette écorce, on observe un très grand nombre de gros faisceaux fibreux, assez réguliers, ovales ou légèrement arrondis, composés de grosses fibres à cavité très réduite, punctiforme et à parois fort épaisses (fig. 2 *f. lb.*) ; indépendamment de ces éléments, on trouve encore dans le liber beaucoup de cellules sclérenchymateuses (fig. 2, *c. s.*) qui sont rarement isolées, mais plus généralement réunies en groupes irréguliers. Les cellules sclérenchymateuses ainsi réunies n'ont plus d'orientation bien marquée.

De même que dans l'écorce de *Coto-verum*, on observe dans le parenchyme fondamental des bandes brunes et sinueuses de parenchyme corné (fig. 2, *p. c.*) ; en outre, les rayons médullaires que l'on y rencontre sont composés de deux rangées de cellules, tandis que dans l'écorce de *Coto verum* ces rayons sont toujours formés d'une seule rangée de cellules.

En résumé, les écorces de *Coto-verum* et de *Paracoto* diffèrent l'une de l'autre par un certain nombre de caractères :

1° L'écorce de *Paracoto* ne présente pas au dessous du suber la zone de cellules sclérenchymateuses que l'on rencontre dans l'écorce du *Coto-verum*.

2° Le liber du *Coto-verum* est formé de cellules polyé-

driques très petites, avec des glandes oléifères très nombreuses ; celui du *Paracoto* présente des cellules beaucoup plus grandes et des glandes en proportion moindre que dans le *Coto*. Dans le *Coto*, il renferme seulement des paquets de fibres épaisses ; dans le *Paracoto*, il y a, en plus, des cellules scléreuses isolées ou le plus souvent réunies en groupes.

3° Les rayons médullaires du *Coto-verum* sont formés par une seule assise de cellules, tandis que ceux du *Paracoto* ont toujours deux files de cellules.

Ces caractères sont suffisants, croyons-nous, pour distinguer nettement le *Coto-verum* du *Paracoto*, et pour conclure que ces deux écorces sont fournies par des espèces différentes de plantes appartenant sûrement à la même famille, sinon au même genre.

II. — AFFINITÉ DES ÉCORCES DE COTO

Comme nous l'avons déjà dit, et pour les raisons que nous avons exposées, l'origine botanique des écorces de *Coto* n'a pas été déterminée d'une façon bien précise. Leur place est encore douteuse, car les opinions des divers auteurs qui se sont occupés de la question sont des plus variées. Les uns les placent dans les Rubiacées, les autres dans les Térébinthacées, ceux-ci en font des Pipéracées, ceux-là des Laurinées. Il en est même qui vont jusqu'à supposer que le *Coto* est fourni par une Graminée.

Nous allons examiner les caractères anatomiques que présentent les écorces fournies par les diverses familles que nous venons d'énumérer en les comparant à ceux que nous avons signalés pour le *Coto* et le *Paracoto*. Nous pourrons ainsi discuter, en toute connaissance de cause, la valeur des opinions que nous venons d'exposer, rejeter celles qui n'ont aucune raison d'être et arriver ainsi, par éliminations successives, à voir quelle est, de toutes ces familles, celle dans laquelle il convient le mieux de placer le produit qui fait l'objet de notre étude.

1° Graminées.

Robin et Littré (1) laissent entrevoir que le *Coto* peut être placé dans la famille des Graminées.

(1). Robin et Littré, *Dictionnaire*, etc. 1884.

Or, si le *Coto* est un produit fourni par cette famille, ce ne sera plus une écorce, ce sera une tige dans laquelle on rencontrera tous les éléments qui rentrent dans la composition de cet organe, éléments qui affecteront la disposition particulière et caractéristique de l'appareil végétatif de l'embranchement des monocotylédones. Les Graminées, employées en matière médicale, offrent en effet une structure anatomique qui est remarquable :

1° Par la présence d'un épibléma à parois épaisses et non aplaties ;

2° Par la présence d'un parenchyme central dans lequel sont disséminés des faisceaux fibro-vasculaires bien distincts et d'une structure bien déterminée.

3° Par l'absence d'un liber distinct ;

4° Par la présence d'une couche protectrice ou endoderme (*Kernscheide des Allemands*).

Par conséquent, l'assimilation aux Graminées est impossible, d'autant plus qu'il convient d'ajouter que les Graminées sont très rarement aromatiques, à l'exception toutefois des *Andropogon*, dans lesquels l'essence est souvent répandue dans des cellules dont la forme ne diffère guère de celle des cellules environnantes.

2° Térébinthacées

Dans toutes les Térébinthacées, l'écorce renferme des organes sécréteurs, dont la structure est tout à fait spéciale et n'a absolument rien de commun avec ceux que nous avons signalés dans l'écorce du *Coto*.

Dans le *Coto*, nous avons affaire à des glandes unicellu-

laires, c'est-à-dire à des organes sécréteurs qui ont toujours une paroi bien déterminée qui leur est propre et qui, de plus, sont aussi bien arrondis sur une coupe transversale que sur une coupe longitudinale. Ici, au contraire, les organes sécréteurs n'ont jamais de parois propres ; ce sont tout simplement des lacunes, dirigées dans le sens axial et bordées par un nombre plus ou moins considérable de cellules aplaties tangentiellement, sécrétant le principe aromatique ou résineux et le déversant dans un canal central assez large ; ce sont donc de véritables canaux sécréteurs. Ces canaux sont allongés, et en coupe transversale ils sont circulaires ou elliptiques.

3° Pipéracées

Les Pipéracées ont des glandes unicellulaires ; l'analogie du *Coto* avec les produits de cette famille serait donc, jusqu'à un certain point, justifiée. Seulement, l'anatomie des autres parties ne vient pas confirmer cette manière de voir. Il n'y a pas de cellules sclérenchymateuses dans l'écorce. Le liber est disposé en faisceaux assez éloignés les uns des autres et bordés chacun par un arc fibreux plus ou moins épais ; les rayons médullaires qui séparent ces ilots de liber les uns des autres sont très larges et formés de plusieurs rangées de cellules. Il suffit d'ailleurs de comparer les coupes que nous reproduisons à celles de diverses Pipéracées qui ont été figurées par M. Pluszcewski (1)

(1) Pluszcewski. *Anatomie de la tige des Pipéracées*. Thèse de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1875.

pour se convaincre que le rapprochement dont nous parlons est impossible à faire.

En outre, l'opinion que nous discutons est affaiblie par les documents que nous empruntons à un grand nombre de botanistes descripteurs, qui nous apprennent que les plantes de la famille des Pipéracées sont très rares en Amérique et que le petit nombre de celles qu'on y rencontre sont des plantes herbacées, et ne pouvant, par conséquent, atteindre les dimensions d'un arbre susceptible de fournir une écorce aussi grosse que celle du *Coto*.

4° Rubiacées

Ce n'est pas sans quelque raison que l'on a voulu placer le *Coto* dans les Rubiacées ; en effet, les écorces des plantes de cette famille et notamment celles des Quinquinas, offrent des caractères anatomiques analogues en bien des points à ceux de l'écorce de *Coto*. A côté de ces ressemblances, il y a pourtant des différences importantes.

Une écorce de Quinquina présente, d'une façon générale, les caractères suivants :

1° A l'extérieur, un suber prenant naissance dans l'épiderme, ou plus profondément dans le tissu cortical, ce qui amène alors la formation d'un rhytidome, comme dans le Quinquina Calisaya ;

2° Une couche interne corticale présentant une couche moyenne (***mesophlœum***) et une couche libérienne (***endophlœum***). Cette dernière disparaît dans les écorces où se forme un rhytidome ;

3° Un liber, divisé en faisceaux, renfermant des fibres libériennes.

Ces fibres libériennes ont généralement une forme quadrangulaire ; elles se présentent, la plupart du temps, isolées les unes des autres (*Cinchona Calisaya*) ou bien encore en files radiales (*Cinchona scrobiculata*), plus rarement encore, elles se réunissent en faisceaux.

Mais il faut noter, comme un caractère spécial aux écorces de Quinquina, que ces groupes renferment en général un petit nombre de fibres, de 3 à 5 ou 7 quelquefois. Au contraire, comme le font observer MM. Fluckiger et Hanbury (1) « dans plusieurs autres écorces, notamment dans l'écorce de Cannelle, les faisceaux analogues sont formés d'un grand nombre de fibres. » C'est le cas des écorces de *Coto* et de *Paracoto* ; cette manière d'être des fibres libériennes des écorces de Rubiacées, ainsi que l'absence de cellules à essence, nous fournissent deux caractères importants qui éloignent le *Coto* des Quinquinas, en même temps qu'ils le rapprochent des Laurinées. Les Rubiacées se distingueraient encore par la présence de vaisseaux laticifères et de cellules à résine ; mais ce sont là des caractères différentiels secondaires.

5° Laurinées.

Comme nous venons de le faire entrevoir, c'est avec les écorces des Laurinées, que les écorces de *Coto* ont le plus

(1). Fluckiger et Hanbury. *Histoire des drogues simples d'origine végétale*. Traduction de de Lanessan. T. I, p. 618. Paris 1878.

d'analogie. Les caractères analomiques communs sont, en effet, très nombreux : nous résumons succinctement les plus importants.

En premier lieu, dans la plupart des Laurinées, les Cannelles par exemple, on constate l'existence de grosses cellules à mucilage, disposées dans toute l'épaisseur de l'écorce et entourées de petites cellules à parois peu épaisses, irrégulières, colorées en brun. Ce tissu s'observe encore avec une identité complète dans l'écorce du *Dycypellium caryophyllatum ;* on constate aussi le même fait dans le tissu d'une grosse écorce de Cannelle, figurant au Musée de l'exposition des Colonies, sous le nom de Cannelle du Tonkin.

L'analogie existe encore dans la présence de fibres jaunes réunies en faisceaux ; seulement dans les Laurinées officinales, les paquets fibreux sont peu épais et les fibres sont assez petites, tandis que dans le *Coto*, les paquets de fibres sont très volumineux et composés de fibres à parois très épaisses.

De plus, dans un certain nombre d'écorces de Laurinées, telles que celles du Sassafras et du Camphrier, on retrouve une grande quantité de grosses glandes oléïféres unicellulaires, disséminées au milieu de petites cellules, formant un tissu très serré, sillonné par des bandes transversales, plus ou moins irrégulières de parenchyme corné ; cette structure est tout à fait caractéristique et ne se montre dans aucune des écorces fournies par les autres familles dans lesquelles on a voulu faire rentrer l'écorce de *Coto.*

Cette analogie se trouve enfin complétée par la présence de cellules sclérenchymateuses. Dans les Laurinées offici-

nales, ces cellules sclérenchymateuses affectent différentes formes : tantôt elles sont composées de cellules à parois épaisses, radiées, disposées en une seule couche continue (*Cinnamomum zeylanicum*), tantôt munies de parois moins épaisses, disposées en une couche irrégulière (*Cassia lignea*).

Ces deux genres de cellules sclérenchymateuses se retrouvent dans l'écorce de *Coto;* en dessous du suber, elles ont des parois moyennement épaisses et forment une zone régulière, tandis que celles qui sont répandues dans le parenchyme cortical ont des parois très épaisses et radiées.

Enfin l'analogie avec les Laurinées est de plus complétée par l'absence de cellules cristalligènes.

Nous croyons devoir parler ici d'une écorce de Laurinée désignée sous le nom de *Cannella amargosa*, que M. Sanpaïo, pharmacien à Yaccarchy (Brésil), a eu l'obligeance de nous adresser et que l'on a quelque tendance à considérer dans le pays comme étant de l'écorce de *Coto*.

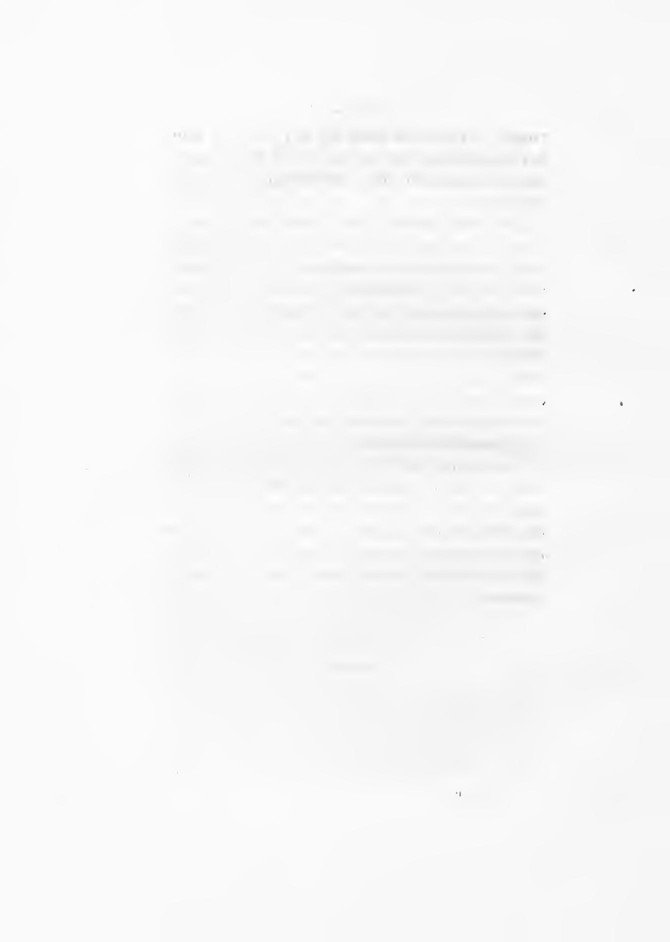
Après avoir étudié la structure anatomique de cette écorce et lui avoir, en effet, trouvé plusieurs points de ressemblance avec l'écorce de *Coto-verum*, nous n'hésitons pas cependant à conclure qu'elle ne peut être confondue avec elle, car elle s'en différencie par les caractères suivants.

Le suber (fig. 3, *s.*) a ici une très grande épaisseur : l'écorce moyenne (*mesophlœum*) est très développée par rapport à la couche libérienne dont l'épaisseur est faible (fig. 3, *p. l.*) et qui ne comprend guère qu'une ou deux

rangées de paquets de fibres (fig. 3, *f. fbr.*). En outre, la couche sclérenchymateuse qui, dans le *Coto-verum*, se trouve en dessous du suber, fait absolument défaut dans cette écorce.

Cette écorce moyenne, dont il vient d'être question, se laisse très nettement diviser en deux régions, séparées l'une de l'autre par un ensemble de cellules scléreuses, allongées dans le sens tangentiel, et formant une zone continue (fig. 3, *c. s.*). La région externe (fig. 3, *p. cor.*) est uniquement parenchymateuse, on n'y observe aucun élément fibreux ou scléreux. Au contraire, la région interne renferme un grand nombre de paquets de fibres (fig. 3, *f.*), à cavité très rétrécie et séparés les uns des autres par du parenchyme cortical renfermant un grand nombre de cellules à mucilage et à essence.

En résumé, il résulte de l'étude anatomique que nous venons de faire : 1° que l'écorce du *Coto-verum* se distingue de celle du *Paracoto*, par un certain nombre de caractères très nets ; 2° que ces deux écorces ont un ensemble de caractères communs qui permettent de les placer avec une certitude presque absolue, dans la famille des Laurinées.



DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

Nous reproduisons une analyse complète, faite par MM. Wittsteim, von Gielt et Hartz, des diverses substances contenues dans l'écorce de *Coto* (1). D'après ces auteurs, elle contient :

1° Une essence jaune pâle, à odeur forte, aromatique, à saveur poivrée brûlante, plus légère que l'eau ;

2° Un alcaloïde volatil, à odeur de propylamine ;

3° Une résine molle, d'un brun jaunâtre, à odeur aromatique, de saveur faible, facilement soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, difficilement soluble dans le benzol, à peine dans le sulfure de carbone; sa réaction est acide. Elle est facilement soluble aussi dans l'ammoniaque et les alcalis fixes; les acides la précipitent. L'écorce en contient environ le 1/7 de son poids ;

4° Une résine dure, d'un brun foncé, cassante, sans saveur ni odeur, facilement soluble dans l'éther, la benzine, le chloroforme et le sulfure de carbone, soluble dans les alcalis et précipitée par les acides. L'écorce en contient environ le 1/4 de son poids.

On y trouve, en outre, de l'amidon, de la gomme, du

(1). *Archiv. de pharmacie.* T. IV, page 214. 1875.

sucre, de l'acide oxalique (oxalate de chaux), de l'acide tannique verdissant le fer, des acides formique, butyrique et acétique : tous les principes de cette écorce sont très solubles dans l'alcool.

1° Cotoïne.

M. Jobst, de Stuttgard (1), fut le premier qui, en 1875, retira la *Cotoïne* de l'écorce de *Coto*. Son procédé consiste à épuiser par l'éther, dans un appareil à déplacement, l'écorce du *Coto-verum*, préalablement réduite en poudre. Le liquide éthéré réduit par la distillation au 10e de son volume est mélangé encore chaud, dans une capsule de porcelaine, à six parties d'éther de pétrole chaud. Il se forme bientôt deux couches; la couche éthérée laisse, par son évaporation, une résine. La couche supérieure, décantée assez chaude, est abandonnée à l'évaporation; elle dépose, peu à peu, des cristaux mélangés, il est vrai, à une petite quantité d'une résine assez adhérente aux parois du vase, pour qu'il soit facile, par agitation et décantation, d'en séparer les cristaux. La masse cristalline, recueillie sur un filtre, est pressée et soumise à plusieurs cristallisations successives, qui la mènent à un état parfait de pureté.

La *Cotoïne* pure est en aiguilles légèrement jaunes, assez semblables, par leur aspect, à l'acide gallique du com-

(1). *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 4e série. T. XXIII 1879, p. 385 et *Newes Repert. f. Pharm.* 1876, p. 25.

merce et que la simple loupe fait reconnaître pour des prismes droits à base carrée. Ces cristaux rappellent, à un très haut degré, la saveur âcre de l'écorce ; ils sont peu solubles dans l'eau froide ; ils se dissolvent bien dans l'eau bouillante ; ils sont également solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et le sulfure de carbone. On les obtient plus difficilement d'une solution dans la benzine ou l'éther de pétrole, que d'une solution alcoolique, qui les dépose avec une belle couleur jaune de soufre. Son point de fusion est de 130° et non pas 124°, comme certains auteurs l'avaient dit tout d'abord : sa vraie formule serait $C^{44} H^{18} O^{12}$. Les alcalis dissolvent la *Cotoïne*, la solution est jaune et précipitable par les acides.

Pour reconnaître son mode d'élimination, M. Burkart (1) a utilisé la réaction suivante. Un liquide renfermant de la *Cotoïne* et chauffé après addition d'acide nitrique concentré, prend une coloration rouge-bleu.

Dans les 7 ou 10 heures qui suivent l'ingestion du médicament dans l'estomac, la présence de la *Cotoïne* est constatée dans l'urine.

2° Paracotoine

Environ un an après la découverte de la *Cotoïne*, M. Jobst, en collaboration avec M. Hesse, a repris cette étude, et traitant certaines écorces qu'ils avaient pu se procurer en grande quantité dans le commerce, ils ont

(1). Hayem. *Revue des sciences médicales*. 6e année. T. XI, 1878, p. 93.

reconnu que la masse cristalline, obtenue par l'éther et cristallisée dans l'alcool, était composée de trois principes différents que l'on peut séparer au moyen de cristallisations fractionnées dans l'alcool bouillant : *Paracotoïne, Oxyleucotine, Leucotine.*

La *Paracotoïne* $C^{38} H^{18} O^{12}$ constitue des lamelles jaunes facilement solubles dans le chloroforme, l'éther et l'alcool bouillant, peu solubles dans l'alcool froid, l'eau bouillante et les hydro-carbures. L'eau bouillante saturée en laisse déposer une petite quantité, sous forme de cristaux incolores. La solution alcoolique ne bleuit pas le tournesol et ne possède pas de saveur. Les cristaux fondent à 150° ; à une température plus élevée, le liquide se sublime en lamelles jaunes éclatantes.

En résumé, l'écorce de *Paracoto*, d'après son examen chimique, rappelle celle du *Coto-verum*, par la présence de l'acide pipéronique ; mais elle contient, en outre, des matières qui, sous le rapport de leur constitution, diffèrent essentiellement de la *Cotoïne* et de la *Dicotoïne* : *Paracotoïne, Hydro-Cotoïne, Dibenzoïle-hydro-cotoïne, Leucotine* et *Oxyleucotine*, et en plus, une huile essentielle, des quantités assez considérables de résines volatiles et de très petites quantités d'un tannin vert de fer.

La paracotoïne peut être considérée comme un homologue de la *Cotoïne* dont elle diffère par $3\ C^2\ H^2$.

Nous croyons enfin devoir nous en tenir là, au point de vue de l'étude chimique, et nous terminons ces quelques notes en concluant que les deux écorces de *Coto* diffèrent essentiellement à ce point de vue, bien que l'on ait pu

constater dans toutes les deux le présence du même acide, l'acide pipéronique.

Ces différences concernent précisément les substances caractéristiques de cette écorce, car l'écorce de *Coto-verum* contient de la *Cotoïne* et de la *Dicotoïne*, mais pas de *Paracotoïne*, de *Leucotine*, d'*Oxyleucotine*, de *Dibenzoïle-hydro-Cotoïne* et d'*Hydro-Cotoïne*, tandis que nous avons rencontré dans l'écorce de *Paracoto* les cinq dernières substances, mais pas de *Cotoïne* ni de *Dicotoïne* (1).

(1). *Moniteur scientifique*. T. XXIII. 470e livraison. 1881.



TROISIÈME PARTIE

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° Pharmacologie

Les préparations pharmaceutiqnes proprement dites, qui ont été employées jusqu'ici se réduisent à deux seulement : la poudre officinale et la teinture alcoolique préparée avec une partie d'écorce pulvérisée et 9 parties d'alcool à 85° (1).

J'ai pensé qu'il y avait là une lacune et j'ai essayé de la combler en préparant un extrait alcoolique et un vin médicinal.

Extrait alcoolique de Coto. — L'écorce que j'avais à traiter renfermant une très grande quantité de matières résineuses, la préparation d'un extrait alcoolique me semblait tout indiquée ; c'est pourquoi, me basant sur les procédés généraux suivis en pareil cas, j'ai employé la méthode de lixiviation par l'alcool.

Après avoir humecté avec la moitié de son poids d'alcool à 80°, l'écorce de *Coto* préalablement pulvérisée, on

(1). *Répertoire de Pharmacie*, 1875, et Witstein, *Arch. de Pharmacie*, 1875, p. 213.

l'introduit dans le cylindre à lixivation que l'on tient fermé jusqu'au lendemain ; on déplace alors en ajoutant peu à peu, le reste du liquide employé et l'on fait évaporer au bain-marie à une température aussi peu élevée que possible. On obtient ainsi, par une méthode très simple, environ 20 pour 100 d'un extrait alcoolique parfaitement homogène et se rapprochant beaucoup, comme aspect et consistance, de l'extrait alcoolique de quinquina. Cet extrait renferme ainsi tous les principes actifs de l'écorce puisqu'ils sont tous solubles dans l'alcool.

Vin de Coto. — Les vins médicinaux ont de même que les teintures alcooliques, l'avantage de présenter des solutions médicamenteuses préparées à l'avance et titrées.

Comme les vins sont moins chargés de principes actifs que les teintures et que, par conséquent, on les emploie à plus haute dose, l'action thérapeutique propre au vin se fait toujours sentir.

Nous n'ignorons pas que, de même que l'alcool, le vin est un dissolvant variable, suivant qu'on le choisit plus ou moins spiritueux.

M'appuyant sur ce fait, et ayant à traiter une écorce dont tous les principes extractifs sont solubles dans l'alcool, j'ai dû employer le vin de Malaga, contenant 16 pour 100 d'alcool et paraissant m'offrir les autres avantages que l'on doit rechercher pour la préparation d'un bon médicament. J'ai opéré par simple macération avec les doses suivantes :

Ecorce de Coto grossièrement pulvérisée.	30 gr.
Vin de Malaga à 16° degrés	1000 gr.

Faire macérer 10 jours en agitant de temps à autre, et filtrer.

Ce vin est d'une saveur aromatique et piquante, mais cependant très agréable.

2° Thérapeutique.

C'est à M. Gietel, de Munich (1), qu'on doit les premiers essais thérapeutiques tentés avec l'écorce brésilienne. Ce médecin allemand en fait un spécifique contre la diarrhée.

Puis, au mois de février 1877, M. Frommuller essaya le *Coto* chez divers malades : 93 souffraient de diarrhée colliquative et 91 de sueurs d'un caractère grave. Il administra surtout la teinture à la dose moyenne de 100 gouttes par jour et plus rarement la *Cotoïne* et la *Paracotoïne* à celle de 10 à 30 centigrammes en poudre plusieurs fois par jour ; chez 5 malades enfin, il employa la résine molle, en pilules, à la dose de 12 à 60 centigrammes par jour. Sur 93 cas de diarrhée abondante survenus dans le cours de la fièvre typhoïde ou de la tuberculose, 50 fois l'accident cessa, 26 fois il fut diminué et 9 fois il ne fut pas modifié.

Lorsque la diarrhée reparaissait, le traitement en avait facilement raison.

Le médicament est pris volontiers et sans aucune répugnance dans un peu d'eau.

Rarement on l'a vu déterminer de la sécheresse de la gorge ou la sensation de brûlure dans cette région. En même temps qu'il fait cesser la diarrhée, il stimule l'ap-

(1). Gubler, *Journal de Thérapeutique*, 1879.

petit. M. Frommuller se loue également de ce remède contre les sueurs des phthisiques. Chez 91 malades, les résultats ont été : 34 succès, 36 améliorations, 20 insuccès.

Le docteur Parsons (1) recommande l'écorce de *Coto* dans la diarrhée des enfants ; il emploie l'élixir à la dose de 6 à 12 gouttes toutes les 3 heures. Dans un cas, il a suffi de 3 doses pour amener la guérison ; dans un autre cas, on dut employer le médicament pendant 7 jours.

Le docteur Rohrer a employé l'écorce de *Coto* dans le traitement des diarrhées et des sueurs nocturnes (2). Il a recueilli des notes sur 180 malades chez lesquels il a employé le *Coto*, toujours avec le même succès : 162 étaient atteints de diarrhée, 15 de fièvres typhoïdes et 5 avaient des sueurs profuses. Il résume ses observations dans les propositions suivantes :

1° Le *Coto* et ses préparations comptent parmi les antidiarrhéiques les plus actifs.

2° Leur emploi chez les enfants a l'inappréciable avantage d'exclure tout effet narcotique.

3° Le *Coto* est aussi un médicament contre les transpirations exagérées, mais son action n'est que passagère.

4° Il est très bien supporté et agit assez souvent comme stomachique.

5° Comme il modère l'affection intestinale, le *Coto* donne de bons résultats dans la fièvre typhoïde.

(1) Bouchut. *Compendium de Thérapeutique*, n° 9, pag. 8, 1880.

(2) Hayem. *Revue des sciences médicales*. T. XX, 2e fasc., p. 503. 1882, et Rohrer *Notizen über Coto und dessen Anwendung*, (*Correspond-Blatt f. Schweizer*, n° 20, pag. 657, 1880 et n° 22, page 723, 1881).

Les doses de teinture qu'on administre dans de l'eau sucrée sont de 4 à 10 gouttes par heure chez les enfants, de 15 à 30 gouttes chez les adultes.

L'alcaloïde, la *Cotoïne*, se prend à la dose quotidienne de 5 à 15 centigrammes pour l'enfant, et de 30 pour l'adulte. Dans le choléra infantile, il est avantageux d'adjoindre à la Cotoïne de la poudre de musc ; quand les adultes ont de violentes coliques, on y ajoute du laudanum.

L'écorce de *Coto* a probablement d'autres vertus encore peu connues. Dans un cas de goître exophthalmique, son emploi diminua les phénomènes douloureux concomitants (1).

M. Albertoni, étudiant l'action thérapeutique de la *Cotoïne* (2), donne la relation de 12 cas où elle a été employée par lui, par Durand et par Michelin.

Il estime que la *Cotoïne* est indiquée dans la diarrhée qui complique si souvent les affections mentales, dans celle des nourrissons (Pibram), dans celle qui accompagne la dentition, dans celle qui est déterminée par l'état cachectique, le marasme, la pellagre et surtout dans la diarrhée des phthisiques ; sa dose est de 40 à 50 centigr. par jour, par prise de 15 à 20 centigrammes.

La meilleure préparation est la poudre administrée dans une hostie. L'influence favorable de la Cotoïne dans les cas de diarrhée, serait due, d'après l'auteur, à l'action de cet agent sur l'épithélium intestinal dont il exciterait les fonc-

(1) *The practicioner*, octobre 1879.

(2) *Revue de Thérapeutique médico-chirurgicale*, p. 301, 1883.

tions, rendant ainsi plus régulière l'absorption par l'intestin.

MM. Burkart et Jobst (1) ont, après M. Baïltz, de Yeddo (1878), préconisé contre le choléra, la solution suivante, en recommandant toutefois d'y ajouter de 2 à 4 grammes de chloral pour atténuer la douleur :

Cotoïne pure. . . . . 1 *gramme.*
Ether acétique. . . . . 4 —

Injecter une seringue de Pravaz, toutes les 15 ou 30 minutes ou toutes les heures ; l'injection doit être poussée profondément. Ils ajoutent que selon la gravité de la maladie, les doses peuvent être augmentées, les préparations de *Coto* n'ayant aucune action narcotique et ne produisant aucun trouble.

Nous avons nous-même expérimenté l'action thérapeutique du vin de *Coto*, dans les sueurs nocturnes des phthisiques et les diarrhées de diverses natures, à l'Infirmerie centrale des Prisons de la Seine. M. le Dr Josias, notre sympathique chef de service, a bien voulu nous prêter son concours pour en étudier et contrôler les bons effets.

Enfin, en ce qui concerne l'action physiologique de la *Cotoïne*, il y a peu de chose à en dire. Elle a surtout été étudiée par MM. Burkart et Pibrart (2). Les auteurs ont continué leurs recherches et concluent que la *Cotoïne* ne détermine jamais de constipation chez l'homme sain et que

(1) *Bulletin du Progrès médical*, 22 décembre 1883.
(2) *Annali universali* (*Moniteur de la policlinique*).

si elle est sans action sur le développement des bactéries, elle peut, cependant, un peu retarder celui-ci.

Les effets physiologiques de la *Paracotoïne* sont les mêmes, mais moins accentués ; elle abaisserait aussi la température.

Qu'il nous soit permis, en terminant cette étude, de témoigner l'expression de notre plus profonde reconnaissance à notre excellent maître, M. le Professeur Planchon, pour la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous fournir d'utiles renseignements et de précieux conseils.

Que M. Colin, de Colombes, veuille bien également agréer nos meilleurs sentiments de gratitude pour l'extrême obligeance qu'il a mise à nous faire bénéficier de sa longue expérience du microscope et de ses connaissances spéciales en matière médicale.

Ce travail a été fait au Laboratoire des Hautes-Études de l'École supérieure de Pharmacie, sous l'habile direction de M. Hérail, maître de conférences, auquel nous adressons nos plus sincères remerciements, pour le dévouement avec lequel il a bien voulu nous guider dans nos recherches.

Vu : Bon à imprimer

Le Président de la Thèse

A. CHATIN

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. Ecorce de *Coto-verum*.

s. Suber.
c. s. Cellules scléreuses en couche continue.
ec. Ecorce.
scl. Paquets de cellules pierreuses.
p. l. Parenchyme libérien avec cellules à mucilage et à essence.
p. c. Parenchyme corné.
f. lb. Faisceaux de fibres libériennes.
rm. Rayon médullaire.

Fig. 2. Ecorce de *Paracoto*.

p. Périderme.
s. Suber.
p. cor. Parenchyme cortical secondaire.
c. s. Cellules scléreuses.
p. l. Parenchyme libérien.
f. lb. Faisceaux de fibres libériennes.
p. c. Parenchyme corné.
rm. Rayon médullaire.

Fig. 3. Ecorce de *Cannella amargosa*.

s. Suber.
p. cor. Parenchyme cortical.
c. s. Cellules scléreuses en couche continue.
f. Fibres corticales.
p. l. Parenchyme libérien.
f. fbr. Faisceaux de fibres libériennes.
rm. Rayon médullaire.

Imprimerie de l'Ouest, A. NÉZAN, Mayenne.





1_ Coto verum, 2_ Paracoto, 3_ Cannella amargosa.

J. Laborde   V. Bonnet

Lith Geny-gros. Paris.